FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

810

Année 1962 N°

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplômé d'État)

par

MALBOS née MULMANN Geneviève, Lucie, Paulette

née le 11 Novembre 1934 à PARIS

TITRE :

Contribution à l'étude d'un Tonicardiaque issu de la Digitale Laineuse « La DIGOXINE » chez l'adulte

PRÉSIDENT

M. le Professeur Maurice DEROT

Editeur
C. C.
8, Faubourg Poissonnière
PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538117_0006

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplômé d'État)

par

MALBOS née MULMANN Geneviève, Lucie, Paulette

née le 11 Novembre 1934 à PARIS

TITRE :

Contribution à l'étude d'un Tonicardiaque issu de la Digitale Laineuse « La DIGOXINE » chez l'adulte

PRÉSIDENT

M. le Professeur Maurice DEROT

Editeur
C. C.
8, Faubourg Poissonnière
PARIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N ...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)

MM.

Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N ...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique cardiologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)

MM.

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENEGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIE (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANCON (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SEZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiâtrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiâtrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiâtrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr.s.ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BEAULIEU (E.), m.conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANCON (F.) CORNET (A.)

MM.

Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr.s.ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.)

	MM.
Pathologie chirurgicale (suite)	LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)

.....

MM.

Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m.conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.) m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.) m.conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiàtrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A) m.c.agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

.....

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), AMELINE (A.), VERNE (J.M.) pr.s.ch.
Clinique médicale	PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.)	pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.)	pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlles LAURENT (H.), LENOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A MA GRAND'MERE,

A MON MARI,

A MON FILS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Maurice DEROT

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette Thèse

Hommage respectueux.

A tous nos Maîtres de la FACULTE de MEDECINE de PARIS

En témoignage de notre respect et de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

A tous les médecins du CENTRE HOSPITALIER du MANS

dont nous avons eu l'honneur d'être l'Interne

En témoignage de notre gratitude.

Aux LABORATOIRES SERVIER

qui voulurent bien nous aider dans l'élaboration de ce travail,

et que nous remercions bien sincèrement.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN TONICARDIAQUE

ISSU DE LA DIGITALE LAINEUSE,

" LA DIGOXINE ",

CHEZ L'ADULTE

* * *

S O M M A I R E

Pages

INTRODUCTION 1

HISTORIQUE 2

CHIMIE 3

PHARMACOLOGIE 5

CLINIQUE

Contre-Indications 12

Travaux cliniques français 14

Travaux personnels 27

CONCLUSION 40

INTRODUCTION

Il est surprenant de constater la multiplicité des moyens thérapeutiques nouveaux dont a fait l'acquisition la science cardiologique,depuis quelques décades : Diurétiques, Anticoagulants, Antifibrillants, Corticoïdes, voire techniques chirurgicales récentes et audacieuses.

Et pourtant, en matière de drogues tonicardiaques,il y a bien longtemps que leur liste ne progresse guère.

Digitaline et Ouabaïne, les deux chefs de file incontestés,gardent encore souvent la préférence des thérapeutes.

Cette Thèse a pour objet l'étude de l'un de ces tonicardiaques : la DIGOXINE ; ce produit, surtout étudié et utilisé à l'étranger,ne fut que récemment introduit en France.

Nous étudierons successivement :

- ses propriétés chimiques et pharmacologiques
- diverses expérimentations cliniques d'auteurs français
- notre expérimentation personnelle sur une indication bien précise,

tout en essayant, au cours de ce travail, de le placer parmi les cardiotoniques couramment utilisés, et de dégager ses indications et modalités d'administration.

H I S T O R I Q U E

L'activité biologique des teintures préparées à partir de la Digitaline Laineuse avait déjà été notée par de nombreux observateurs, tels que WOKES, VAN ESVELD, HOCKSTRA, ALDAY REDONNET et SCHWIEGK, lorsqu'en 1930, SMITH en isola la DIGOXINE.

STOLL et KREIS définirent sa constitution chimique et ce fut WHITE qui le premier étudia son action clinique et reconnut ses effets digitaliques.

Ce tonicardiaque fut alors utilisé exclusivement dans les pays Anglo-Saxons où certains auteurs louèrent son efficacité, en l'appelant même le "Remède de choix" ...

Vers les années 1952-1953, les auteurs germaniques s'y intéressèrent à leur tour et reconnurent son activité.

En France, ce glucoside est depuis longtemps connu par les pharmacologistes (RAYMOND-HAMET, MERCIER, SESTIER, GAVEND). Il n'est cependant commercialisé que depuis peu.

C H I M I E

. Les glucosides cardiaques sont constitués d'une génine ou aglycone reliée à une fraction glucidique.

. L'Aglycone est un stérol, formé d'un noyau cyclopentophénanthrénique, uni à un noyau lactone ; ce dernier est identique dans tous les dérivés digitaliques. L'Aglycone est le support des propriétés physiologiques.

. La fraction glucidique, bien qu'inactive en soi, favorise la solubilité, le passage à travers la membrane cellulaire, et la persistance de son action sur le coeur, de l'aglycone ; bref, augmente son activité.

En ce qui concerne la DIGOXINE :

. l'aglycone est la DIGOXIGENINE,
. la fraction glucidique : 3 molécules de DIGITOXOSE (STOLL et KREIS).

La feuille de la Digitale Laineuse contient :

- un premier groupe de substances, d'intérêt secondaire, à savoir : des sels de K - des saponines - et diverses matières colorantes ;

- un deuxième groupe, formé de ferments ; deux d'entre-eux nous intéressent particulièrement : un ferment isolateur (Glykosidenspalter des auteurs allemands) et un ferment désacétylant ;

- un troisième groupe, qui est formé de glucosides actifs.

Trois sont en quantité majeure : les Digilanides A, B et C, respectivement en proportion de 46, 17 et 37 %.

D'autres sont en proportions mineures : Digitoxine libre, Gitoxine, Digoxine, leurs dérivés acétylés, et certains glucosides non décrits encore.

Il faut savoir qu'en fait, les proportions des différents constituants sont variables avec la région, la date de la récolte, le degré de siccité des feuilles et que, dans la préparation des glucosides cardiaques, une certaine importance doit être attribuée au choix des plantes.

L'étude des Digilanides ou Lanatosides, les montre ainsi constitués :

- le Digilanide A :

d'une molécule de Digitoxigénine, unie à 3 molécules de Digitoxose, une molécule de glucose et un radical acétyl -

- le Digilanide B :

d'une molécule de gitoxigénine associée à 3 molécules de Digitoxose, une molécule de glucose et un radical acétyl -

- le Digilanide C :

d'une molécule de Digoxigénine unie à 3 molécules de Digitoxose, une molécule de glucose et un radical acétyl -

C'est de ce glucoside que dérive la Digoxine.

En effet, l'action des ferments isolateur et désacétylant élimine une molécule de glucose, puis le radical acétyl.

En résumé, la Digocine renferme :

une molécule de DIGOXIGENINE, aglycone copulé à trois molécules de DIGITOXOSE.

Physiquement, elle se présente comme une substance blanche, cristalline, peu soluble dans l'eau et le chloroforme, plus soluble dans l'alcool dilué.

Le peu de différence entre le coefficient de solubilité de la Digoxine et ceux des autres glucosides de la Digitale Laineuse, la facilité avec laquelle ces corps se dégradent et se combinent entre-eux, sont à l'origine des difficultés d'extraction de ce glucoside.

Tout au cours de sa fabrication, des contrôles sévères de sa pureté sont indispensables.

PHARMACOLOGIE

I - L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE LA DIGOXINE EST PEU DIFFERENTE DE CELLE DE LA DIGITALINE.

1°) Action sur la fibre musculaire

La DIGOXINE augmente l'amplitude des mouvements de la fibre lisse de l'intestin de lapin ; elle entraîne, sur l'utérus de cobaye vierge, une contraction lente avec augmentation de la tonicité.

Ces actions ne sont pas empêchées par le sulfate d'atropine, mais cèdent à un lavage au liquide de Ringer.

2°) Action sur la fibre cardiaque isolée, ou le coeur isolé

Après une phase de latence durant laquelle le glucoside se fixe sur le myocarde sans y manifester son action, apparaissent les effets pharmacodynamiques.

Cette phase est de l'ordre d'une dizaine de secondes.

Pendant la phase active qui fait suite à la phase précédente, on constate :

a) une augmentation de la force de la contraction cardiaque, effet inotrope positif ; une augmentation du tonus diastolique de base ;

b) la DIGOXINE déprime le sinus.
La phase réfractaire et par conséquent la diastole, sont prolongées.
La fréquence cardiaque s'abaisse : effet chronotrope négatif ;

c) la DIGOXINE diminue la conductibilité du tissu cardio-necteur.
L'électrocardiogramme en témoigne par l'allongement de l'espace PR, effet dromotrope négatif.
Cet effet peut aller jusqu'au blocage de l'activité du faisceau de His ;

d) enfin, la DIGOXINE augmente l'excitabilité myocardique (effet bathmotrope positif) et peut entraîner l'apparition d'extrasystoles.
Cette action est surtout à craindre lorsque la fibre cardiaque

est altérée ou que les doses du digitalique ont été excessives. Ainsi, on retrouve dans la DIGOXINE les actions principales de la Digitoxine, mais avec quelques différences ; pour VOGT et SCHEELER, l'action inotrope positive serait plus importante que l'action chronotrope négative.

3°) Action sur le système nerveux végétatif

Comme la Digitoxine, la DIGOXINE stimule le système vagal probablement par voie réflexe, à partir de zones réflexogènes sino-carotidiennes. Le résultat en est un abaissement renforcé de la fréquence cardiaque.

4°) Les actions sur l'évacuation gastrique et intestinale

sont en partie dues à l'action directe de la drogue sur la fibre lisse, en partie dues à la stimulation du parasympathique.

5°) Si, aux doses thérapeutiques, l'action sur la T.A., la motricité vasculaire, paraît négligeable, l'action diurétique par vasodilatation capillaire rénale et augmentation de la filtration glomérulaire est digne d'intérêt.

La synthèse de ces différents effets permet de mieux saisir l'action de la DIGOXINE chez l'insuffisant cardiaque. Les actions tonicardiaques et bradycardisantes se complétant, l'accroissement de la durée de la diastole, le relèvement du tonus et de la force systolique, autorisent un meilleur remplissage ventriculaire, une meilleure contraction cardiaque, un meilleur rendement cardiaque.

L'augmentation de l'ondée systolique entraîne, en dépit du ralentissement rythmique, une élévation du débit cardiaque. En découle la réduction des pressions de remplissage du ou des ventricules défaillants; la pression capillaire pulmonaire chute en cas d'I.V.G., la pression auriculaire droite baisse en cas d'I.V.D. ; les viscères en amont en sont les premiers bénéficiaires et l'on connaît la part importante des poumons et des reins dans cette maladie générale qu'est l'Asystolie.

.....

II - METABOLISME DE LA DIGOXINE

1°) Absorption par voie buccale

Dans des expériences déjà anciennes, SMITH, comparant les D.L.50 per os et I.V. chez différents animaux, trouve un rapport de 3/1. WAYNE, étudiant la dose efficace chez l'homme per os et I.V., trouve qu'il faut donner, pour un même effet, 75 % de la dose per os, en I.V. Ces expériences sont très approximatives car la dose efficace varie selon le sujet, le type et le degré de l'insuffisance cardiaque, données difficilement chiffrables et comparables.

Une étude a été faite plus récemment par le Professeur MERCIER de Marseille.

Après détermination, chez la souris, de la D.L. 50 de DIGOXINE I.V., et de la D.L.50 d'Ouabaïne I.V., il administre à ces animaux, per os, la moitié de la D.L.50 de DIGOXINE I.V. Il recherche ensuite quelle est la quantité d'Ouabaïne injectée I.V., à ce même lot, qui provoque la mort de 50 % des animaux.

De la comparaison de cette dernière dose et de la D.L.50 d'Ouabaïne I.V., il déduit la proportion de DIGOXINE absorbée. Il parvient à un pourcentage de 66.

Nous retiendrons le chiffre de 60 à 70 %.

2°) Durée de persistance dans le sang

La DIGOXINE disparaît totalement du sang entre la 30^{e} et la 45^{e} minute ; elle ne se fixe absolument pas aux protéines sériques. Son action est donc beaucoup plus rapide que celle de la Digitoxine. Elle est efficace entre la 2^{e} et la 7^{e} heure après son administration ; ce délai a parfois été évalué à 1 heure (CATINAT et CASSASSUS).

3°) Fixation de la DIGOXINE

La DIGOXINE, comme les autres substances digitaliques, se fixe sur tous les tissus ; le foie le retient de façon élective, sous forme de métabolites surtout. Cette fixation dure moins longtemps que celle de la Digitaline.

La DIGOXINE se fixe également sur le myocarde et,à ce propos, nous

rappellerons l'étude de la vitesse de fixation des différents digitaliques, due au Professeur MERCIER.

. Lorsqu'un chien chloralosé, aux vagues sectionnées, sous respiration artificielle, est perfusé avec une solution d'Ouabaïne, quel que soit le débit de la perfusion, la mort survient pour une dose constante.

. Par contre, si la perfusion contient de la Digitaline, la dose mortelle varie beaucoup avec la vitesse - du simple au double.
La Digitaline est plus toxique en perfusion lente qu'en perfusion rapide, elle se fixe lentement sur le myocarde - l'Ouabaïne se fixe très vite.

. La DIGOXINE se fixe lentement ; le Professeur MERCIER montre en effet que pour une perfusion de 21 minutes, la dose mortelle est de 0,87 mg/kg, et que, pour une perfusion de 95 minutes, la dose mortelle est de 0,32 mg/kg.

4°) Accumulation

. D'après BAUER et FROMHERZ, il y a accumulation lorsque, après injections répétées à 24 heures d'intervalle de doses ne provoquant pas d'effets toxiques, la mort de l'animal survient lorsque la dose totale injectée est égale ou quelque peu supérieure à la dose mortelle en une fois.

. Chez la souris, en injectant 1/4 de la D.L. 50 de DIGOXINE 8 jours de suite, aucun décès ne fut constaté ; la dose totale fut supérieure à la D.L. 100 %. En injectant quotidiennement le 1/3 de la D.L. 50 jusqu'à administration de 2 fois la D.L. 100 %, les souris survécurent. Elles résistèrent également à l'injection quotidienne de la moitié de la D.L. 50, durant 3 jours.

. Avec la Digitoxine, par contre, les souris périssaient pour des doses totales inférieures à la D.L. 50 parfois, et toujours inférieures à la D.L. 100 %.

5°) Elimination

Elle se fait en partie par les reins, en partie par les fèces. La DIGOXINE est excrétée en nature et sous forme de métabolites. L'excrétion biliaire est peu importante.

L'intéressant est que l'élimination de la drogue est rapide, et que son taux d'inactivation est de 20 % par 24 heures.

III - TOXICITE

La DIGOXINE, au même titre que les autres substances cardiotoniques, est toxique ; cette toxicité est le gage de son efficacité.

En 1934, SMITH notait que si la DIGOXINE, chez la grenouille et le chat, était 4 fois moins toxique que l'Ouabaïne, elle l'était 3 fois plus que la Digitaline. De même, chez le pigeon, le pouvoir émétique est la moitié de celui de l'Ouabaïne, mais le triple de celui de la Digitaline.

GOLD et ses Collaborateurs avaient noté que l'action émétisante de la DIGOXINE était plus forte que celle de la Digitoxine, si la première était administrée en une seule dose - le pouvoir émétique était très discret en cas d'administration de petites doses répétées.

Ces notions doivent être corrigées néanmoins, du fait du pouvoir d'accumulation de la Digitaline ; le danger d'intoxication apparaît en thérapeutique, lors de l'administration de doses répétées de Digitoxine.

Ainsi, la DIGOXINE présente des caractéristiques intéressantes, et possède une gamme de propriétés communes avec divers tonicardiaques.

. Elle se rapproche de la Digitaline par son coefficient d'absorption per os, qui, quoique moindre, est suffisant (60 à 70 %).

. Son action est rapide, telle celle de l'Ouabaïne.
Comme cette dernière, elle ne se fixe pas aux lipoprotéines sériques.
Sa durée d'action est de 4 à 5 jours ; en cela, elle peut être comparée au Lanatoside C.

L'effet cumulatif est minime, du même ordre que celui du Lanatoside C.

La DIGOXINE présente un pouvoir bradycardisant important, intermédiaire entre celui de la Digitaline et celui de l'Acétyl-Digitoxine. Son pouvoir tonicardiaque serait un peu plus important que celui de la Digitoxine.

.....

PRESENTATION

La DIGOXINE

est présentée en comprimés, à deux dosages différents :

- 0,250 mg : Digoxine Nativelle
- 0,125 mg : "CORAGOXINE" Servier.

CONSTITUTION DES DIGILANIDES OU LANATOSIDES

Digilanide A

1 Molécule de Digitoxigénine
3 Molécules de Digitoxose
1 Molécule de glucose
1 Radical Acétyl

Digilanide B

1 Molécule de Gitoxigénine
3 Molécules de Digitoxose
1 Molécule de glucose
1 Radical Acétyl

Digilanide C

1 Molécule de Digoxigénine
3 Molécules de Digitoxose
1 Molécule de glucose
1 Radical Acétyl

↓

C'est de ce glucoside
que dérive
la D I G O X I N E

après élimination de la molécule
de glucose et du radical acétyl.

C L I N I Q U E

CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR LA DIGOXINE

Les contre-indications de la DIGOXINE sont celles de tous les Digitaliques.

Les modes d'action de cette série de corps sont identiques ; leurs différences portent sur la prépondérance d'un ou plusieurs effets ; leurs destinées dans l'organisme ne sont pas semblables : absorption, élimination, diffèrent. Mais ces médicaments conservent une homogénéité d'action.

I - La DIGOXINE est inutile lorsque la cardiopathie n'a jamais déclenché d'Insuffisance cardiaque, quel que soit le volume du coeur.

Les tachycardies sinusales, primitives ou secondaires à une hyperthermie, un collapsus, une dysthyroïdie, n'en tirent aucun bénéfice.

II - Dans certains cas, la prudence doit présider à l'administration du médicament ; la contre-indication n'est que relative.

Il est assez rare que lors d'un Infarctus du myocarde, s'installe, soit dans les premières heures ou les premiers jours de l'accident, soit dans les mois lui succédant, une insuffisance cardiaque. Cette insuffisance peut se présenter sous le tableau d'un oedème aigu du poumon, contemporain de l'accident assez souvent, ou celui d'une insuffisance cardiaque congestive, à évolution rapide, ou enfin, par le truchement d'un mécanisme embolique, d'une insuffisance ventriculaire droite.

Peut-on, sur ce myocarde ischémié et fragile, administrer des digitaliques ? Il semble que l'ancienneté de l'accident initial fasse diminuer les risques et accroisse la tolérance du médicament.

- les digitaliques sont souvent mal tolérés par les "coeurs pulmonaires chroniques".

  Chez ces malades, c'est avant tout la déplétion circulatoire et le traitement de l'insuffisance respiratoire causale qui leur sont bénéfiques.

Là encore, la prudence est de règle, et il faut utiliser de petites doses du médicament.

- Lors d'une insuffisance cardiaque au cours d'une péricardite constrictive ou d'une sténose aortique, seule une tachycardie importante autorise un traitement digitalique.

Ici également, les doses seront faibles, et l'administration prudente. Une thérapeutique inconsidérée risque d'aggraver l'insuffisance cardiaque, le myocarde s'épuisant rapidement sur l'obstacle persistant.

III - Enfin, existent un certain nombre de contre-indications formelles

. La Tachycardie Ventriculaire

La digitalisation risque d'entraîner une fibrillation ventriculaire- la contre-indication est moins absolue après échec des thérapeutiques classiques (Quinidine - Procaïnamide) ou devant l'aggravation inéluctable de l'insuffisance cardiaque.

. Deux étiologies interdisent formellement l'utilisation des Digitaliques :

- l'infarctus du myocarde récent
- la maladie de Stockes-Adams.

. Enfin, une contre-indication classique des drogues digitaliques est constituée par la présence d'extrasystoles polymorphes ou bigéminées. De telles extrasystoles sont volontiers une manifestation de l'intoxication digitalique.

Cette dernière étiologie éliminée, la digitalisation peut être tentée, mais elle ne le sera qu'avec les plus grandes précautions et sous surveillance constante du tracé électrocardiographique.

TRAVAUX CLINIQUES FRANCAIS

- Dans ce chapitre, nous étudierons sous trois rubriques :

. Efficacité
. Modalité d'administration
. et Tolérance

trois études cliniques récentes d'auteurs français.

- Il nous a paru indispensable de relater des expérimentations cliniques présentant une certaine homogénéité ; les thérapeutiques sont à peu de choses près, normalisées ; l'esprit d'une école cardiologique unique y apporte une unité d'observation qui n'eût pas existé dans des études de langues différentes.

I - EFFICACITE

a) Le Professeur BOUVRAIN, P. FORTIN et S. RASCH de Paris, ont publié, en 1961, les résultats d'une expérimentation clinique sur la DIGOXINE, portant surtout sur les insuffisances cardiaques.

Les essais concernaient 50 malades ; une première série de 20 malades fut étudiée en 1959 ; une seconde série de 30 malades fut étudiée en 1960, avec une posologie plus élevée.

Il s'agissait de malades relevant tous d'une cure digitalique pour insuffisance cardiaque ou troubles du rythme, tous hospitalisés, donc présentant tous les avantages d'un contrôle journalier, mais aussi les inconvénients d'une durée parfois brève du traitement, et, pour certains, l'ignorance du devenir à long terme.

La DIGOXINE a été administrée per os, en doses fractionnées dans la journée, grâce à l'emploi de comprimés dosés à 0,250 et 0,125 mg.

- A ce traitement étaient associés : les précautions hygiénodiététiques habituelles, avec régime désodé ; des diurétiques, des dérivés puriques, des sédatifs, des anticoagulants, le tout selon les besoins de chaque malade.

Ces médications associées ayant leurs effets propres, il est difficile parfois, devant la résultante thérapeutique, d'évaluer l'effet de la seule composante cardiotonique.

- La surveillance a été basée sur divers critères.

Avant l'instauration du traitement, faite si possible après 48 heures d'hospitalisation, on a noté :

T.A. - pouls - diurèse - poids - objectivés par des courbes ;

on a demandé : E.C.G. et cliché pulmonaire.

- L'évolution a été suivie :

sur les signes fonctionnels

dyspnée, cyanose, toux

sur les signes physiques

courbes des valeurs quotidiennes du pouls, de la diurèse ; sur la T.A. prise tous les deux jours ; la pesée hebdomadaire ; le degré de régression des oedèmes, de l'hépatomégalie,

sur les données paracliniques

à savoir la comparaison des E.C.G. et radiographies thoraciques successifs.

- Les malades :

Il s'agissait d'adultes : 16 femmes (âge moyen 58 ans) et
34 hommes (âge moyen 58,5 ans),

soit 50 malades.

- Les cardiopathies constatées étaient les suivantes :

. 31 malades en insuffisance cardiaque globale
17 en asystolie
14 en insuffisance cardiaque modérée

. 14 malades en I.V.G.

. 3 malades en I.V.D.

. 2 malades étaient porteurs de R.M. sans insuffisance cardiaque : nous n'en parlerons pas.

- Les résultats ont été exprimés de la façon suivante :

"très efficace" si tous les symptômes avaient régressé
"efficace" si une amélioration nette était obtenue
"échec" si l'état restait identique.

Parmi les 31 malades en insuffisance cardiaque globale

. sur les 17 en asystolie, le traitement fut :
9 fois très efficace
5 fois efficace
3 fois il échoua

. sur les 14 en insuffisance modérée, le traitement fut :
7 fois très efficace
4 fois efficace
3 fois il échoua

soit, pour ces 31 sujets :

16 cas "très efficaces"
9 cas "efficaces"
6 cas "échecs"

Parmi les 14 malades en I.V.G.

le traitement fut "très efficace" 6 fois
"efficace" 7 fois
échoua 1 fois

Parmi les 3 I.V.D.

il y eût un échec
1 résultat très efficace
1 résultat efficace

soit au total pour cette étude :
23 cas "très efficaces"
17 cas "efficaces"
8 échecs.

Le pourcentage des résultats satisfaisants était de 82 %.

- Il est à noter que l'échec était prévisible pour certains malades ; l'un était porteur d'un cancer bronchique, un autre d'une cirrhose éthylique.

b) A. JOUVE et M. DELAAGE de Marseille, publièrent en 1961 une expérimentation portant sur 65 cas :

28 hommes (âge moyen : 42 ans) et 37 femmes (âge moyen : 52 ans).

- Les conditions de cette expérimentation sont très comparables à celles de l'étude du Professeur BOUVRAIN.

- Cependant, l'expérimentation de A. JOUVE et M. DELAAGE diffère de la précédente, car y sont communiqués des résultats lors d'un traitement d'attaque et lors d'un traitement d'entretien.

le traitement d'attaque

a été prescrit en présence d'une insuffisance cardiaque grave ; sa durée n'a jamais excédé 16 jours (35 cas)

le traitement d'entretien

était donné après réduction de l'insuffisance cardiaque ou avant défibrillation (30 cas). Sa durée fut assez variable : pour certains malades hospitalisés, elle n'excéda pas 46 jours ; pour d'autres, elle atteignit 2 à 8 mois.

- les cardiopathies envisagées :

l'étiologie la plus fréquente a été la valvulopathie mitrale (36 cas) ; puis, les cardiopathies artérielles (10 cas) ; 8 malades étaient en flutter ou en fibrillation auriculaire.

- les résultats ont été ainsi exprimés :

. "bons", lorsque la disparition des signes de l'insuffisance cardiaque ou la correction du trouble du rythme, ont été assurées

. "moyens", lorsque ces résultats ont été partiellement obtenus

. "nuls", lorsqu'il n'y a eu aucune modification de l'état initial, ou intolérance.

Ils furent :

- dans les traitements d'attaque :

23 "bons" résultats
8 résultats "moyens"
4 résultats "nuls"

soit 88 % de résultats satisfaisants.

- dans les traitements d'entretien

21 "bons" résultats
3 résultats "moyens"
6 résultats "nuls"

soit 80 % de résultats satisfaisants.

Afin de comparer cette étude aux deux autres, nous admettons le pourcentage moyen des résultats valables, quel que soit le type du traitement, et s'élevant à 84,6 %.

c) L'effet de la DIGOXINE sur les troubles du rythme relevant d'un traitement digitalique, a été publié en 1962, par G. FAIVRE, J.M. GILGENKRANTZ, F. CHERRIER, D. ANTOINE et P. GAUCHER, de Nancy. L'étude a porté sur 80 malades.

- Les conditions d'expérimentation ont été identiques à celles des études précédentes ; les malades étaient hospitalisés ; le médicament administré, à doses fractionnées, et les thérapeutiques adjuvantes nécessaires étaient prescrites selon le contexte clinique.

Une surveillance électrique était observée tout au cours du traitement.

- Les malades se répartissaient ainsi : 43 hommes et 37 femmes.

Les troubles du rythme étaient les suivants :

Flutter auriculaire 2/1 : 14 cas
Fibrillation auriculaire : 52 cas
Tachycardie sinusale : 9 cas

Tachycardie supraventriculaire : 5 cas - nombre jugé insuffisant par les auteurs pour en tirer des conclusions.

.....

1) Les flutters auriculaires 2/1

Il s'agissait de 11 hommes et 3 femmes.

Parmi ces malades : 10 flutters d'origine vasculaire,
4 d'origine valvulaire.

Résultats :

. 6 flutters sont passés directement en rythme sinusal

. 4 passèrent en arythmie complète par fibrillation auriculaire - la Quinidine permit la régularisation de 2 d'entre elles ; les 2 autres subsistèrent -

. 4 flutters ne parvinrent pas à être dégradés.

Soit : 8 bons résultats
2 résultats moyens
4 échecs.

2) Les fibrillations auriculaires

52 cas : 27 hommes et 25 femmes.

26 cas étaient d'origine vasculaire,
20 d'origine valvulaire,
4 cardiothyréoses,
2 divers.

Résultats :

. le passage en rythme sinusal fut obtenu 2 fois

. la fibrillation persista avec un rythme ventriculaire à 70, 45 fois

. la fréquence auriculaire ne put être abaissée 5 fois.

Sur les 45 malades à rythme ralenti, 20 eurent des tentatives de passage en rythme sinusal sous polygalacturonate de quinidine : 11 y parvinrent, 9 échouèrent.

Au total, les auteurs obtinrent :

2 très bons résultats
45 bons résultats
5 échecs.

3) Les tachycardies sinusales

Il s'agissait là d'une médiocre indication des digitaliques -

- 9 malades hyposystoliques avec rythme sinusal furent traités par la DIGOXINE

6 fois le rythme se ralentit au-dessous de 70 pulsations/minute.

3 fois il ne fut pas modifié.

Soit : 6 bons résultats

3 échecs -

- les auteurs considèrent alors, pour l'établissement de leur statistique globale :

- comme résultat très efficace, le passage direct d'une fibrillation ou d'un flutter en rythme sinusal ;
- comme résultat efficace, quelle que soit la nature de l'arythmie, le ralentissement au-dessous de 70 pulsations/minute, du rythme ventriculaire.

Ils arrivent ainsi, sur 75 malades, à :

8 résultats très efficaces

55 résultats efficaces

12 échecs,

soit 84 % de résultats valables.

II - MODALITES D'ADMINISTRATION

a) Dans l'insuffisance cardiaque

- Le Professeur BOUVRAIN avait, dans son étude sur 50 cas, varié dans de larges limites la posologie :

- Dans un 1er groupe de 20 malades, étudié en 1959, il ne donnait pas plus de 0,750 mg - en règle 0,500 mg - par 24 heures, pendant 5 jours, comme traitement d'attaque -

- Dans un 2^{e} groupe de 30 malades, étudié en 1960, les doses furent plus élevées, mais ne dépassèrent pas, néanmoins, 1 mg par 24 heures.

Cette dernière posologie lui sembla plus satisfaisante puisqu'il relate que dans la 1ère série, il obtint 6 résultats très efficaces sur 20, contre 15 très efficaces sur 30 dans la 2^{e} série.

C'est d'ailleurs cette dernière posologie que conseillaient déjà VOGT et SCHEELER, et GOLD.

Il conclut en conseillant de donner :

- dans les insuffisances cardiaques avec tachycardie ou tachyarythmie et rétention hydrosaline, des doses d'attaque quotidiennes de 0,750 mg à 1 mg par jour, puis de diminuer progressivement, en suivant pouls et tracé électrique, jusqu'à une dose d'entretien de 0,125 mg à 0,375 mg par jour.
- dans les insuffisances frustes, une dose d'attaque de 0,500 mg par 24 heures.
- dans les traitements d'entretien à long terme, il conseille la prescription de petites doses quotidiennes, plutôt que de plus fortes doses discontinues, ainsi qu'il peut être fait pour la Digitaline.

En dépit de ces indications posologiques, le Professeur BOUVRAIN souligne la difficulté d'établir un schéma thérapeutique rigide, car en matière de digitaliques, la susceptibilité individuelle est très variable.

- Les auteurs marseillais, A. JOUVE et M. DELAAGE, ont utilisé des posologies plus fortes pour leurs traitements d'attaque : 1 mg, voire 1,5 mg/jour. Par contre, leurs traitements d'entretien, avec des doses de 0,750 à 3 mg par semaine, s'apparentent à ceux du Professeur BOUVRAIN. Par ailleurs, ces auteurs ont obtenu de bons résultats avec des cures discontinues.

Au total, il ressort de ces 2 études que la posologie d'attaque, quotidienne, chez un insuffisant cardiaque majeur, s'établit aux alentours de 1 mg/jour, avec des valeurs extrêmes de 0,750 à 1,5 mg/jour.

La durée de prescription dépendra des éléments de surveillance, cliniques et électriques, puis les doses seront progressivement abaissées, afin de parvenir à une posologie d'entretien qui semble s'établir aux alentours de 0,250 mg par jour.

Certains auteurs préconisent des cures d'entretien discontinues ; d'autres des cures continues.

.....

b) Les auteurs Nancéiens ont surtout étudié l'action de la DIGOXINE dans les flutters et fibrillations auriculaires.

- Dans 14 cas de flutter auriculaire, les doses totales de DIGOXINE pour une cure s'étageaient de 2,5 à 7,5 mg.

La thérapeutique a été prescrite de la façon suivante :

Le 1er jour : 1 mg ou 1,5 mg

les jours suivants : 1,5 mg, en surveillant le tracé électrocardiographique, puis, par paliers successifs de 0,5 mg, la dose quotidienne était ramenée à 0,5 mg/jour.

Chez certains, l'administration de très fortes doses (8,5 mg, voire 12 mg pour une cure) ne modifia pas le résultat.

- Dans les 52 cas de fibrillation auriculaire, les doses ainsi que la durée du traitement ont varié dans de grandes proportions : respectivement entre 3 et 12 mg, durant 3 à 7 jours.

La répartition des doses et des durées de traitement sont indiquées dans les 2 graphiques ci-joints, empruntés à G. FAIVRE et Collaborateurs.

- Plus encore que pour les insuffisances cardiaques, il est difficile de proposer un schéma thérapeutique en matière de troubles du rythme ; la susceptibilité individuelle est de trop grande importance. Il semble néanmoins que le traitement d'attaque d'une arythmie rapide, par la DIGOXINE, soit de 1 mg par 24 heures, ceci pendant 5 à 6 jours. Les doses d'attaque d'un flutter sont plus élevées : 1,5 mg/jour, et pendant 2 à 4 jours.

Les doses d'entretien sont assez variables ; pour un sujet reprenant une activité moyenne, G. FAIVRE propose 0,750 mg tous les jours, puis un jour sur deux.

III - TOLERANCE

L'étude pharmacologique de la DIGOXINE indique que sa toxicité est peu élevée, et d'autant plus que ce corps a peu d'effets cumulatifs ; l'administration à doses fractionnées retarde la survenue des signes d'intoxication.

Qu'en est-il exactement en clinique ?

a) Dans son étude sur 65 insuffisants cardiaques, le Professeur André JOUVE a utilisé, chez 62 d'entre eux, la DIGOXINE per os (en comprimés à 0,250 mg) et chez 3 d'entre eux, en injection I.V. (ampoules de 10 cm3 à 0,500 mg).

Il apprécie la tolérance digestive sur 56 de ces malades et donne les chiffres suivants :

Tolérance bonne : 53
" moyenne : 2
" mauvaise : 1

Il recherche chez les 65 malades la survenue des signes d'intoxication digitalique électrocardiographique, et remarque que chez 43 sujets, le traitement peut être poursuivi sans survenue de signes inquiétants sur le tracé.

Au total, il donne les chiffres suivants, englobant les 2 types d'intolérance - digestive et électrocardiographique -

. dans les traitements d'attaque :

29 bons résultats
5 résultats moyens
1 mauvais résultat

. dans les traitements d'entretien :

28 bons résultats
2 résultats moyens
0 mauvais résultat

soit, en pourcentage, dans le 1er type de traitement : 17 % d'intolérance et dans le 2e type 7 %.

Le pourcentage global des intolérances, quel que soit le mode d'administration du médicament, s'élève pour cette étude à 12,3 %.

b) Le Professeur BOUVRAIN, chez 50 malades, retrouve :

- 6 fois des troubles digestifs : 2 cas de nausées, 4 cas de vomissements, jamais de diarrhée ; mais 3 sujets étaient déjà prédisposés, peut-on

penser : le premier avait une cholécystopathie, le second un ulcus gastrique ancien, et le troisième reçut de l'Ouabaïne I.V. par erreur.

- Electriquement, il obtint :

3 fois un rythme bigéminé ;

1 fois des extrasystoles polymorphes ;

1 fois des troubles plus graves ; crise de tachycardie suivie de bradycardie avec extrasystoles polymorphes, à tendance bigéminée.

Dans ces 5 cas, il a dû cesser le traitement.

Au total : il a dû cesser le traitement dans 7 cas, certains malades ayant présenté à la fois des troubles digestifs et rythmiques.

Dans cette étude, le pourcentage d'intolérance est de 14 %.

Cet auteur a utilisé des doses plus fractionnées que le précédent; il propose, devant la survenue des signes d'intoxication, l'arrêt du médicament pendant 2 à 3 jours et sa reprise à des doses plus faibles (0,125 à 0,250 mg/jour par exemple).

c) FAIVRE et ses Collaborateurs apportent quelques notions complémentaires.

Eux aussi notent la bonne tolérance du médicament, bien qu'ils utilisent des doses plus fortes que les auteurs précédents (1,5 mg/jour). Ils réussissent, dans 58 cas sur 80, à maintenir la thérapeutique sans incident. Dans 22 cas, il apparaît une intolérance digestive, électrique ou mixte,soit un pourcentage global d'intolérance de 30 %.

- Parmi les intolérances digestives (24 % des cas), ils différencient les intolérances précoces, pour des doses totales n'atteignant pas 2 mg, survenant chez des femmes à passé hépato-vésiculaire chargé,et les intolérances digestives tardives, se manifestent à égalité dans les deux sexes (ces dernières devant être seules considérées comme des phénomènes d'intoxication).

- Sur le plan électrique, dans 14 % des cas, ils retrouvent des signes d'intoxication : extrasystoles ventriculaires, bigéminées, isolées ou polymorphes ; extrasystoles nodales, voire dissociation auriculo-ventriculaire.

En conclusion :

La DIGOXINE paraît tolérée de façon satisfaisante, mais comme pour tout digitalique, les sujets porteurs d'une lésion digestive, notamment hépato-vésiculaire, la supportent moins bien.

L'élimination rapide du produit permet une très brève suspension du traitement, s'il s'agit vraiment d'incidents en rapport avec un surdosage, et la thérapeutique peut être reprise assez rapidement à des doses plus faibles.

Doses	0,125 à 0,375 mg par jour	0,750 à 1 mg par jour	1 à 1,5 mg par jour
Pourcentage d'intolérance	7 % (JOUVE)	14 % (BOUVRAIN)	30 % (FAIVRE)

Auteurs	Diagnostics	Doses	Efficacité	% Intolérance		
				Digestive	Electro-cardio-graphique	ayant nécessité l'arrêt du traitement
Pr. BOUVRAIN P. FORTIN S. RASCH PARIS 48 malades	Insuffisances cardiaques : - globales 31 { 17 asystolies 14 insuffisances card.modérées - I.V.G. 14 cas - I.V.D. 3 cas	- Insuffisances sévères traitement d'attaque : 0,750 à 1mg/24 h - Insuffisances frustes traitement d'attaque : 0,500 mg/24 h traitement d'entretien 0,125 à 0,375 mg/24 h	82 % des résultats satis- faisants	12 %	10 %	14 %
Pr. A. JOUVE M. DELAAGE MARSEILLE 65 malades 28 hommes 37 femmes	Insuffisances cardiaques . Trait[t] attaque 35 cas	traitement d'attaque 1 mg/24 h, voire 1,5 mg/24 h	88% } 84,6%			17% } 12,3%
	. Trait[t] entretien 30 cas	Traitement entretien 0,750 à 3 mg par semaine.	80% }			7% }
G. FAIVRE J.M. GILGEN-KRANTZ F. CHERRIER D. ANTOINE P. GAUCHER NANCY 75 malades	Troubles du rythme . Flutters auriculaires 2/1 14 cas . Fibrillations auriculaires 52 cas . Tachycardies sinusales 9 cas	Traitement d'attaque - fibrillation 1 mg/24 h - flutters 1,5 mg/24 h Traitement d'entretien 0,500 à 0,750 mg par 24 h	84 %	24 %	14 %	30 %

TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons expérimenté l'effet thérapeutique de la DIGOXINE sur 10 cas d'insuffisance cardiaque rapidement évolutive, à savoir :

- 3 poussées d'insuffisances ventriculaires droites subaiguës
- 5 accidents paroxystiques d'insuffisance ventriculaire gauche
- 2 épisodes brutaux de décompensation d'un rétrécissement mitral.

Notre but n'a nullement été une étude d'ensemble du produit, telle que l'avait conçue les auteurs cités dans cette thèse, mais simplement d'apprécier en clinique la rapidité d'action de la DIGOXINE, rapidité que mettait en exergue l'étude pharmacologique.

Nos résultats ont tous été satisfaisants, et pourtant il est difficile d'en tirer des conclusions formelles :

. devant leur petit nombre tout d'abord.

Une série de 10 cas est très brève pour une statistique irréprochable.

. devant les thérapeutiques associées enfin.

- Tous nos malades atteints d'insuffisance ventriculaire droite en poussée subaiguë reçurent, outre la DIGOXINE, des corticoïdes, des antibiotiques, de l'acétazolamide, et subirent des saignées.

- Ceux présentant un oedème pulmonaire subaigu bénéficièrent, soit d'un diurétique mercuriel, dont on sait la valeur d'"hypotenseur pulmonaire", soit d'une saignée, de neuroplégiques.

- Enfin, il fut prescrit aux sujets en crise d'asthme cardiaque : bronchodilatateurs, Novurit ou saignée.

Dans de telles circonstances, il est justifié de s'interroger sur la part d'efficacité, à brève échéance, qu'eût la DIGOXINE. Cette part d'efficacité existe néanmoins, le résultat final en témoigne : en effet, ce résultat est tout à fait comparable à celui que l'on eût obtenu en introduisant dans le même ensemble thérapeutique un tonicardiaque d'action rapide, déjà éprouvé.

En conclusion de cette expérimentation, nous estimons que la DIGOXINE peut être utilisée avec bénéfice, dans les manifestations subaiguës de l'insuffisance cardiaque, où l'urgence n'est pas extrême.

Son action nous paraît suffisamment rapide pour prétendre à un tel emploi, et ses effets moins brutaux et plus progressifs que ceux de l'Ouabaïne offriraient peut-être une sécurité accrue.

OBSERVATION N° 1

Monsieur COR... Jean, 56 ans

Ce malade, ouvrier agricole, présente depuis l'âge de 25 ans, des crises d'asthme.

Les crises étaient typiques dans les 10 premières années de sa maladie, nocturnes, à début et fin brusques.

Puis, M. COR... fit de temps en temps, puis plus fréquemment, des poussées bronchitiques avec fièvre, toux, expectoration purulente.

Il note qu'au fur et à mesure de l'évolution apparaît une dyspnée d'effort qui s'accentue ; lors des poussées bronchitiques hivernales, le malade est très oppressé.

Il entre dans le service le 16 Mars 1961, pour insuffisance respiratoire aigüe.

- A l'examen on note :

Un malade angoissé, cyanosé, polypnéique, couvert de sueurs ; le thorax est globuleux, encombré de râles bronchiques ; le sujet tousse et rejette une expectoration purulente. Le coeur est rapide : 144 pulsations/minute, pratiquement inaudible derrière la symptomatologie pulmonaire, mais le diagnostic d'I.V.D. est fait sur la constatation d'un signe de Harzer, la turgescence des jugulaires, le volume hépatique, les oedèmes malléolaires. La T.A. est à 17-12.

- Le traitement associe :

- saignée : 350 cm3
- Hémisuccinate d'Hydrocortisone : 25 mg
  relayé par des perfusions d'A.C.T.H.
- Théophylline I.V.
- Diamox per os
- Pénicilline 4 millions d'unités
- Tifomycine : 2 g
- DIGOXINE : 0,500 mg/24 heures, la première prise étant de 0,250 mg

- Enfin, oxygénothérapie intermittente.

- L'évolution

  - sera satisfaisante ; la diurèse s'établit à 4 litres/24 heures
  - les signes d'hypercapnée régressent
  - les signes d'I.V.D. disparaîtront sans qu'apparaissent des signes d'intolérance.

Il est à noter que 8 heures après l'institution du traitement, la tachycardie n'est plus qu'à 96 pulsations/minute.

OBSERVATION N° 2

Monsieur HAR... Fernand, 58 ans

Ce malade, tailleur de pierres, bronchitique chronique et emphysémateux, est entré dans le service le 14 juin 1961, adressé pour une poussée d'insuffisance cardiorespiratoire, lors d'un épisode infectieux.

Il relatait également une dyspnée,d'effort,permanente lors de fréquents épisodes bronchitiques.

- Il s'agit d'un sujet obèse, extrêmement cyanosé, polyglobulique (6.900.000 G.R./mm3), transpirant abondamment, hypertendu : 18-11, présentant une hépatomégalie volumineuse et douloureuse, des oedèmes importants des membres inférieurs.

  L'examen cardiovasculaire note une tachycardie à 124, un coeur sourd avec bruit de galop droit, un signe de Harzer.

- Le traitement est identique au précédent :

  Saignée de 450 cm3, Théophylline, Hémisuccinate d'hydrocortisone, puis A.C.T.H., antibiotiques, Diamox I.V. et

  DIGOXINE 0,750 mg/jour.

  Enfin, oxygénothérapie intermittente.

- Il amena une rapide amélioration de l'état ; l'effet du tonicardiaque nous parut satisfaisant ; le pouls fut trouvé à 88, 12 heures après l'institution de la thérapeutique.

OBSERVATION N° 3

Madame THO... Césarine, 65 ans

Notre 3ème observation, une "insuffisance ventriculaire droite subaiguë", est celle d'une femme de 65 ans, qui avait constitué, après une tuberculose pulmonaire biapicale, ancienne de 15 ans, excavée, une importante sclérose rétractile des 2 lobes supérieurs. Cette malade était considérée comme stabilisée.

Elle présentait, depuis un mois et demi des oedèmes des membres inférieurs, une importante recrudescence de sa dyspnée et son état se dégrada de façon brutale, à l'occasion d'une pneumopathie aiguë de la base droite.

Elle entra dans le service en Mars 1962 pour insuffisance cardio-respiratoire.

Elle présentait, outre les signes de son foyer pulmonaire aigu, des signes d'I.V.D. et d'insuffisance respiratoire, avec une tachycardie à 120 - un pouls dur - une T.A. à 17-11 et des sueurs abondantes.

- Le traitement, qui associait encore : saignée de 300 cm^3, Hémisuccinate d'hydrocortisone, Diamox I.V. puis per os, Pénicilline (4 millions d'unités) Terramycine I.V. (1 g),

DIGOXINE 0,500 mg/24 heures

l'améliora rapidement et si la guérison de sa pneumopathie fut relativement longue, en 4 jours, sa poussée d'I.V.D. rétrocéda.

OBSERVATION N° 4

Monsieur RAG... André, 67 ans

Ce malade est un hypertendu ancien, qui se fait suivre pour une T.A. maxima à 22-23, depuis 6 à 7 ans à peu près.

Depuis 1 an, il est sujet à des phases de dyspnée d'effort qui ne l'inquiétaient guère.

Son médecin l'adresse dans le service car, depuis 4 jours, il est dyspnéique au bout de quelques pas, se plaint d'un picotement laryngé et de quintes de toux, ramenant une expectoration muqueuse.

- A son arrivée, ce malade, nullement angoissé, présente :

  . les 2 champs pulmonaires encombrés de petits râles fins
  . une tachycardie à 120/minute
  . les bruits du coeur sont sourds, sans souffle ni galop.

En scopie : des opacités floues périhilaires.

T.A. 25-12

Il est entré à 23 heures.

- Le traitement comporte :

  . Novurit I.V. 4 cm3
  . DIGOXINE 1 mg/24 heures, pendant 48 heures,
    la première prise étant de 0,500 mg.

Le lendemain matin, le malade présente une importante débâcle urinaire (4,5 litres) et seuls sont retrouvés quelques râles crépitants aux bases.

La fréquence cardiaque reste à 100.

OBSERVATION N° 5

Madame LEV..., 33 ans

Cette jeune femme qui se sait porteuse depuis l'âge de 18 ans d'un rétrécissement mitral (et qui a fait 3 poussées rhumatismales à 7, 9 et 13 ans), entre dans le service pour dyspnée et expectoration mousseuse (depuis 48 heures). Elle est à 4 jours de la date présumée de ses règles.

- L'examen découvre :

  . un rythme mitral avec roulement diastolique, et dédoublement espacé du 2ème bruit

  . de nombreux râles crépitants en foyer, surtout à droite

  . T.A. 13-8 - Pouls à 96.

- Le traitement associe :

  . Novurit - 4 cm3

  . DIGOXINE 0,750 mg/jour
  la première prise étant de 0,375 mg.

Au bout de 10 heures, la malade a uriné abondamment, n'est plus dyspnéique et l'auscultation pulmonaire est presque normale.

OBSERVATION N° 6

Monsieur SIM... Jean-Paul, 18 ans

Ce malade, aide de culture, avait présenté, 3 semaines avant son hospitalisation, une dysphagie douloureuse avec petit mouvement thermique ; il ne s'était pas alarmé devant l'apparition d'une récente bouffissure des paupières au réveil et d'un oedème malléolaire vespéral.

Une crise dyspnéique le rappela à l'ordre et son médecin l'adressa dans le service pour crise d'oedème subaigu, lors d'une glomérulo-néphrite post-angineuse.

A l'entrée : ce jeune homme était discrètement infiltré d'un oedème blanc, mou, indolore ; à l'examen des urines, on découvrit une forte albuminurie.

- l'auscultation cardiaque notait un coeur sourd, rapide (116), un bruit de galop -
- la T.A. était à 17-9
- au niveau des poumons, on percevait de très nombreux râles crépitants diffus ; le malade était dyspnéique ; l'expectoration était mousseuse, peu abondante ; la valeur de la symptomatologie fonctionnelle était faussée par une angoisse marquée.

Le traitement qui associait :

- saignée de 400 cm3
- Phénergan 0,5 cm3 - Dolosal 0,5 cm3
- Aérosols d'alcool
- DIGOXINE : 1 mg/24 heures

eut rapidement raison - en 12 heures - de cette poussée oedémateuse.

OBSERVATION N° 7

Madame SAL... Anne-Marie, 77 ans

Madame SAL... présente une histoire très semblable à celle de l'observation N° 4. Elle se sait hypertendue depuis 6 ans (T.A. maxima à 20-22 de façon habituelle ; elle a déjà fait plusieurs poussées à 26).

Elle toussait, expectorait depuis 2 jours, et s'essoufflait très facilement, lorsque - en Août 1961 - elle entra dans le service.

L'examen note :

- Une malade un peu cyanosée, polypnéique, tachycardique (116) ;
- les bruits du coeur sont sourds - on trouve un bruit de galop gauche ;
- les 2 champs pulmonaires, surtout le droit, sont encombrés de petits râles fins.

Le traitement associe :

- Une saignée de 400 cm3
- Phénergan $\frac{1}{2}$ cm^3 - Dolosal $\frac{1}{2}$ cm^3
- DIGOXINE, 0,750 mg/24 heures, la première prise étant de 0,500 mg

Le surlendemain, la malade respire librement, et il n'existe plus aucun râle crépitant.

La tachycardie mettra 5 jours à se réduire.

OBSERVATION N° 8

Monsieur FOU... Pierre, 67 ans

Il s'agissait d'un homme de 67 ans, hypertendu et artéritique, qui avait déjà été hospitalisé 9 mois plus tôt, pour poussée d'insuffisance ventriculaire gauche.

Ce malade avait abandonné depuis 3 mois son traitement d'entretien lorsque apparurent :

une dyspnée quasi permanente
toux - expectoration abondante et mousseuse.

L'examen clinique

montrait des signes oedémateux dans les 2 champs pulmonaires;
des signes d'I.V.G. avec tachycardie à 124, bruit de galop gauche;
hypertension à 21-10.

L'examen radioscopique

notait de nombreuses opacités floconneuses et une image scissurale (petite scissure droite).

Le traitement comportant :

. Novurit 4 cm^3
. Aérosols d'alcool
. DIGOXINE 1 mg/24 heures

fut rapidement efficace.

OBSERVATION N° 9

Monsieur VER... Yves, 67 ans

Ce malade est un artéritique connu (amputation du 1/3 moyen de la cuisse droite en 1959, pour gangrène artéritique - nouvelle amputation en 1960, pour même motif du côté gauche - accident ischémique myocardique en 1961).

Depuis 1 mois, il a présenté 2 crises dyspnéiques nocturnes, considérées comme asthmatiques.

C'est à l'occasion d'une nouvelle crise que Monsieur VER... entre au Centre Hospitalier le 13 Janvier 1962.

Le tableau est, au plus haut point, évocateur d'une crise d'asthme : le malade est assis sur son lit, angoissé, baigné de sueurs, en proie à une bradypnée expiratoire marquée ; la respiration est très bruyante et l'auscultation pulmonaire découvre - au niveau de ces 2 hémithorax bloqués - une pluie de râles bronchiques.

Mais, le pouls est très rapide - 128 - le coeur est sourd - et Mr VER... n'a jamais présenté d'antécédents allergiques.

Il s'agit, en fait, d'un asthme cardiaque.

Le traitement associe :

- une saignée de 250 cm^3
- Théophylline I.V.
- DIGOXINE 0,750 mg/24 heures

Le malade, revu au bout de 6 heures, n'est plus oppressé et respire presque librement ; l'auscultation cardiaque décèle alors un bruit de galop gauche.

OBSERVATION N° 10

Madame VAL... Suzanne, 42 ans.

Cette malade avait été adressée dans le service, le 23 Juin 1961, pour bilan cardiovasculaire.

Son médecin lui avait découvert un roulement diastolique; l'anamnèse ne retrouvait pas de passé rhumatismal.

Madame VAL..., par contre, avait des antécédents allergiques (poussée eczémateuse à 25 ans).

24 heures après son admission, la malade est vue en pleine nuit pour une crise dyspnéique avec bradypnée expiratoire et nombreux râles sibilants dans les deux champs pulmonaires.

Le traitement prescrit comporte :

- Novurit 4 cm^3
- Théophylline I.V.
- DIGOXINE 0,750 mg/24 heures.

Il amène une rapide rétrocession des symptômes.

Cette malade, qui avait certes un passé allergique, présentait néanmoins un rétrécissement mitral.

C O N C L U S I O N

- la DIGOXINE

est un tonicardiaque pur, stable, dérivant du lanatoside C par désacétylation et perte d'une molécule de glucose.

Son étude pharmacologique la montre pourvue :

- de propriétés pharmacodynamiques très proches de celles de la Digitoxine, notamment un pouvoir bradycardisant important,
- d'un coefficient d'absorption digestive satisfaisant : 60 à 70 %,
- d'une rapidité d'action notoire (entre 2 et 7 heures) due en partie à l'absence de fixation sur les protéines sériques.

Ce tonicardiaque toxique, comme tout cardiotonique actif, voit sa toxicité décroître nettement si son administration est faite par doses fractionnées.

Son pouvoir cumulatif très faible et son élimination rapide sont autant de garanties de sécurité.

Les différentes expérimentations cliniques citées dans ce travail, insistent sur son efficacité dans le traitement d'attaque d'une insuffisance cardiaque à rythme rapide et de certains troubles du rythme : flutter et fibrillation auriculaire.

Les pourcentages de résultats satisfaisants obtenus par les auteurs cités sont remarquablement homogènes, et se distribuent aux alentours de 80%.

Pour notre part, nous estimons que l'emploi de ce médicament peut être valablement tenté, dans le traitement d'attaque des accidents subaigus non dramatiques de l'insuffisance cardiaque.

Sa toxicité, lors de ce traitement d'attaque, n'est importante qu'aux fortes doses, longtemps prolongées. Notons, à ce sujet, que les femmes semblent présenter une susceptibilité particulière.

.....

Lorsque des phénomènes d'intoxication apparaissent, ils cèdent en 48 heures, avec la suspension de la thérapeutique, démontrant la rapidité d'élimination et la maniabilité du produit.

Toxicité faible, élimination rapide, sont deux propriétés précieuses pour l'emploi de la DIGOXINE en traitement d'entretien - le malade ainsi traité, reprenant une certaine activité sociale peut, sans risques importants, sans surveillance trop astreignante, continuer aussi longtemps que nécessaire la thérapeutique.

Posséder un tonicardiaque à propriétés digitaliques, administrable per os, peu toxique, est d'un grand intérêt devant l'apparition d'une intolérance à la Digitoxine.

La liste des tonicardiaques majeurs, maniables, faciles à administrer, n'est pas si longue que l'on puisse se permettre d'en négliger un.

Au total,

la DIGOXINE est un médicament intéressant, actif et sûr, qui nous paraît mériter une place importante, dans le traitement, tant d'attaque que d'entretien, des insuffisances cardiaques.